



⑮ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 196 53 225 A 1**

⑲ Aktenzeichen: 196 53 225.6
⑳ Anmeldetag: 20. 12. 96
㉑ Offenlegungstag: 25. 6. 98

⑤ Int. Cl.⁸:
C 07 C 59/19
A 61 K 31/195
C 07 C 51/41
C 07 C 51/50
C 07 C 279/14
A 61 K 31/19
A 61 K 31/205

DE 196 53 225 A 1

⑪ Anmelder:
SKW Trostberg AG, 83308 Trostberg, DE

⑦ Erfinder:
Pischel, Ivo, Dr., 83342 Tacherting, DE; Welss,
Stefan, Dr., 83308 Trostberg, DE

⑥ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
zu ziehende Druckschriften:

US 53 24 731
US 53 21 030
EP 04 13 528 A1
EP 01 79 380 A2
WO 93 10 792 A1
Caplus Ref. 1976:13433;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

④ Kreatin-pyruvate und Verfahren zu deren Herstellung

⑥ Es werden Kreatin-pyruvate der allgemeinen Formel (I)
(Kreatin)_x(Pyruvat)_y(H₂O)_n
beschrieben, wobei x = 1 bis 100
y = 1 bis 10 und
n = 0 bis 10 bedeuten.

Diese Kreatin-pyruvate, die sich durch relativ einfache
Umsetzung von Kreatin mit Brenztraubensäure herstellen
lassen, können zur Steigerung der Ausdauer und Kraft im
Sportbereich, zur Gewichts- und Körperfettreduzierung
im Gesundheitsbereich, bei der Behandlung von Fett-
sucht und Übergewicht und als Nahrungsmittelergän-
zungszusatz verwendet werden.

DE 196 53 225 A 1

BEST AVAILABLE COPY

DE 196 53 225 A 1

2

1

Beschreibung

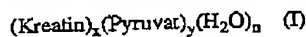
Die vorliegende Anmeldung betrifft Kreatin-pyruvate und deren Herstellung, wobei es sich um wasserfreie oder wasserhaltige Salze der Brenztraubensäure mit Kreatin und Mischungen dieser Salze mit Kreatin oder Brenztraubensäure handelt.

Es ist bekannt, daß Salze der Brenztraubensäure, die als Pyruvate bezeichnet werden, wertvolle physiologische und therapeutische Eigenschaften für die Behandlung von verschiedenen Krankheiten, wie z. B. Fettsucht und Übergewicht, aufweisen und auch zur Verhinderung der Bildung von freien Radikalen sowie zur Ausdauersteigerung verwendet werden können (vgl. hierzu US 5,508,308, US 5,480,909, US 5,472,980, US 5,395,822, US 5,312,985, US 5,283,260, US 5,256,697, US 4,548,937 sowie US 4,351,835).

Entsprechend dem Stand der Technik sind Alkali- und Erdalkali-pyruvate bekannt, wobei Natrium- und Kalium-pyruvat aufgrund ihres Gehaltes an Natrium- bzw. Kaliumionen für therapeutische Anwendungen und als Nahrungsmittelergänzungszusätze jedoch nicht geeignet sind. Magnesium- und Calcium-pyruvat sind zwar physiologisch unbedenklich, allerdings weisen diese Salze den entscheidenden Nachteil auf, daß sie nicht ausreichend lagerstabil sind, da Magnesium- und Calciumionen die Zersetzung von Brenztraubensäure und Pyruvationen stark beschleunigen, wobei u. a. Dimere, Polymere und cyclische Verbindungen gebildet werden.

Der vorliegenden Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, Salze der Brenztraubensäure zu entwickeln, die physiologisch unbedenklich sind und gleichzeitig eine ausreichende Lagerstabilität besitzen.

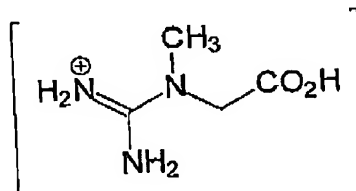
Diese Aufgabe wurde erfindungsgemäß durch die Bereitstellung von Kreatin-pyruvaten der Formel (I)



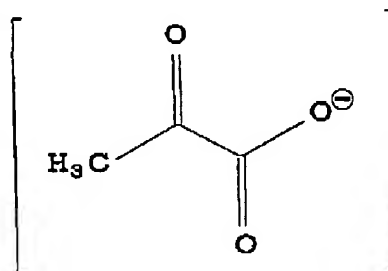
gelöst,
wobei $x = 1$ bis 100
 $y = 1$ bis 10 und
 $n = 0$ bis 10 bedeuten.

Es hat sich nämlich überraschenderweise gezeigt, daß die erfindungsgemäßen Kreatin-pyruvate eine gute Lagerstabilität aufweisen, obwohl Brenztraubensäure eine sehr instabile 2-Oxocarbonsäure ist und sich die bekannten Salze des Kreatins leicht unter Bildung von Kreatinin zersetzen. Da Kreatin als inneres Salz vorliegt und nur eine schwache Base darstellt, konnte nicht damit gerechnet werden, daß man stabile Kreatinsalze von Monocarbonsäuren herstellen kann. Entsprechend dem Stand der Technik sind nämlich bislang nur Kreatinsalze von starken Di- und Polycarbonsäuren bekannt (vgl. WO 96/04240).

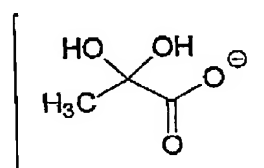
Die erfindungsgemäßen Kreatin-pyruvate der allgemeinen Formel (I) enthalten das physiologisch unbedenkliche Kreatin-Kation der Formel (II)



Kreatin ist nicht nur eine körpereigene Substanz und ein wertvolles Nahrungsergänzungsmittel, sondern besitzt auch wertvolle therapeutische Eigenschaften. Kreatin ist seit über 100 Jahren als Muskelsubstanz bekannt, wobei es dem Muskel als Energiequelle dient. In einer Reihe von wissenschaftlichen Arbeiten wurde gezeigt, daß die Einnahme von Kreatin zu einer Steigerung der Muskelmasse und Muskelleistung führen kann. Es gibt auch wissenschaftliche Erkenntnisse, daß die Bauchspeicheldrüse unter dem Einfluß vom Kreatin vermehrt Insulin freisetzt. Insulin fördert die Aufnahme von Glukose und Aminosäuren in die Muskelzelle und regt die Proteinsynthese an. Außerdem vermindert Insulin auch die Proteinabbaurate. Das Pyruvat-Anion in den erfindungsgemäßen Kreatin-pyruvaten liegt normalerweise in einer Struktur gemäß Formel (III) vor



In den Kristallwasser-haltigen Kreatin-pyruvaten kann das Pyruvat-Anion auch in der 2,2-Dihydroxy-Form entsprechend der Formel (IV) vorliegen:



Die erfindungsgemäßen Kreatin-pyruvate, welche das Kreatin-Kation und das Pyruvat-Anion bzw. das 2,2-Dihydroxypropionat-Anion im Molverhältnis 1:1 oder annähernd im Molverhältnis 1:1 enthalten, können auch Mischungen dieses Salzes mit Kreatin oder Brenztraubensäure darstellen.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Kreatin-pyruvate

BEST AVAILABLE COPY

DE 196 53 225 A 1

4

3

kann durch relativ einfache Umsetzung von Kreatin mit Brenztraubensäure im Temperaturbereich von -10 bis 90°C, vorzugsweise im Temperaturbereich von 10 bis 30°C, durchgeführt werden. Hierbei werden Kreatin und Brenztraubensäure im Molverhältnis von 100:1 bis 1:10 und vorzugsweise 5:1 bis 1:2 umgesetzt. Kreatin kann hierbei in wasserfreier Form, als Monohydrat oder als feuchtes Produkt verwendet werden. Die Brenztraubensäure kann als wasserfreie Säure oder als wässrige Lösung zum Einsatz gelangen.

Die Umsetzung kann in Abwesenheit oder in Gegenwart eines Löse- oder Verdünnungsmittels durchgeführt werden, wobei als Löse- oder Verdünnungsmittel eine breite Palette von polaren aprotischen Lösemitteln geeignet sind. Bevorzugt werden Alkohole (wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Cyclohexanol), Ether (wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Ethylendimethylether), Ketone (wie Aceton, Methyläthylketon, Cyclohexanon) oder Ester (wie Essigsäuremethylester, Essigsäureethylester, Ameisensäureethylester) verwendet. Die Umsetzung kann hierbei in den bekannten verfahrenstechnischen Apparaten wie in Mischern, Schaufelrocknern und Rührbehältern erfolgen.

Die Kristallwasser-haltigen Kreatin-pyruvate werden durch Zusatz von Wasser während oder nach der Umsetzung von Brenztraubensäure mit Kreatin oder durch Verwendung von wässriger Brenztraubensäure erhalten. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist es auch möglich, bei oder nach der Herstellung noch andere Stoffe wie pharmazeutische Formulierungshilfsmittel, Vitamine, Mineralstoffe, Spurenelemente, Kohlenhydrate wie Glukose, Dextrose, Maltose, oder Aminosäuren wie L-Carnitin oder andere Nahrungsergänzungsmittel zuzusetzen.

Aufgrund ihrer optimalen Eigenschaften wie physiologische Unbedenklichkeit, hohe Lagerstabilität sowie gute Wasserlöslichkeit und hohe Bioverfügbarkeit eignen sich die erfindungsgemäßen Kreatin-pyruvate hervorragend für therapeutische Anwendungen in der Medizin und als Nahrungsergänzungsmittelzusätze, wobei diese die wertvollen biologischen und medizinischen Eigenschaften sowohl von Pyruvaten als auch von Kreatin besitzen.

Überraschenderweise treten bei ihrer Anwendung in der Medizin und als Nahrungsergänzungsmittelzusätze deutliche synergistische Effekte auf. Die erfindungsgemäßen Kreatin-pyruvate eignen sich hierbei in ganz besonderer Weise zur Behandlung von Übergewicht und Fettsucht, da der Abbau von Muskelmasse während der Behandlung vermindert wird, wobei der muskelaufbauende Effekt von Kreatin-pyruvat besonders bei Diätikuren große Vorteile mit sich bringt. Die synergistischen Effekte zeigen sich auch insbesondere bei der Verwendung von Kreatin-pyruvat im Sportbereich zur Steigerung der Ausdauerleistung.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung veranschaulichen.

Beispiele

Beispiel 1

26,4 g (0,3 mol) Brenztraubensäure werden bei Raumtemperatur in 100 ml Ethylacetat gelöst. Zu dieser Lösung werden 26,2 g (0,2 mol) Kreatin gegeben und das Gemisch 4 Stunden gerührt. Anschließend wird die weiße, feinkristalline Masse abfiltriert und der Rückstand zweimal mit 25 ml Ethylacetat gewaschen. Das Produkt wird 4 Stunden bei 50°C im Vakuumtrockenschrank getrocknet. Das Kreatin-pyruvat (1:1) schmilzt bei 106 bis 110°C unter Zersetzung (Kapillare).

Elementaranalyse: ber.: C 38,36%, H 5,94%, N 19,18%;

gef.: C 38,23%, H 6,06%, N 19,28%; IR (KBr) [1/cm]: 620, 829, 880, 976, 1049, 1110, 1177, 1209, 1269, 1354, 1404, 1605, 1663, 1697, 1734, 1763, 2518, 2593, 3147, 3397; ¹H-NMR (D₂O, 300 MHz): δ = 2,34 (s, 3H, MeCO), 3,08 (s, 3H, Me-N), 4,06 (s, 2H, CH₂); HPLC-Gehalt: Kreatin 59,8%, Brenztraubensäure 40,2%.

Beispiel 2

26,2 g (0,2 mol) Kreatin werden mit 17,6 g (0,2 mol) Brenztraubensäure in einer Reibschale vermischt. Das Gemisch wird zunehmend zäher und erstarrt schließlich zu einer weißen, feinkristallinen Masse. Der Schmelzpunkt des Kreatin-pyruvats (1:1) beträgt 109 bis 114°C unter Zersetzung (Kapillare).

Beispiel 3

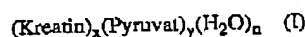
29,8 g (0,2 mol) Kreatin-Monohydrat werden mit 35,2 g (0,4 mol) Brenztraubensäure in einem Becherglas innig vermischt. Das Gemisch wird sich selbst überlassen, wobei es schließlich zu einer weißen, feinkristallinen Masse erstarrt. Das Produkt wird in einer Reibschale zerkleinert und 4 Stunden bei 50°C im Vakuumtrockenschrank getrocknet. Das so erhaltene Kreatin-pyruvat (1:2) schmilzt bei 90 bis 95°C unter Zersetzung (Kapillare).

Beispiel 4

29,8 g (0,2 mol) Kreatin-Monohydrat werden mit 8,8 g (0,1 mol) Brenztraubensäure unter Zusatz von 20 ml Tetrahydrofuran in einer Reibschale vermischt. Das Gemisch wird zunehmend zäher und erstarrt schließlich zu einer weißen, feinkristallinen Masse. Das Produkt wird 4 Stunden bei 50°C im Vakuumtrockenschrank getrocknet. Das Kreatin-pyruvat (2:1) schmilzt bei 118 bis 120°C unter Zersetzung (Kapillare).

Patentansprüche

1. Kreatin-pyruvate der allgemeinen Formel (I)



wobei x = 1 bis 100
y = 1 bis 10 und
n = 0 bis 10 bedeuten.

2. Kreatin-pyruvate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß x = 1 bis 5, y = 1 bis 2 und n = 0 bis 2 bedeuten.

3. Kreatin-pyruvate nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Pyruvat-Anion als 2,2-Dihydroxypropionat-Anion vorliegt.

4. Verfahren zur Herstellung der Kreatin-pyruvate nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man Brenztraubensäure und Kreatin im Molverhältnis Kreatin zu Brenztraubensäure von 100:1 bis 1:10 bei Temperaturen von -10 bis 90°C umsetzt.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Molverhältnis von Kreatin zu Brenztraubensäure 5:1 bis 1:2 beträgt.

6. Verfahren nach den Ansprüchen 4 und 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung bei Temperaturen zwischen 10 und 30°C erfolgt.

7. Verfahren nach den Ansprüchen 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung in Gegenwart eines polaren aprotischen Lösemittels durchgeführt wird.

8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet,

BEST AVAILABLE COPY

DE 196 53 225 A 1

5

6

net, daß man als Lösemittel Alkohole, Ether, Ketone
oder Ester verwendet.

9. Verwendung von Kreatin-pyruvaten nach den An-
sprüchen 1 bis 3 zur Steigerung der Ausdauer und Kraft
im Sportbereich, zur Gewichts- und Körperfettreduzie- 5
rung im Gesundheitsbereich, bei der Behandlung von
Fettsucht und Übergewicht und als Nahrungsmitteler-
gänzungszusatz.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

BEST AVAILABLE COPY